

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 23 日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/086396 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/4406, 31/443,
31/44, 31/4402, 31/4409, A61P 1/04, 11/06, 11/08, 17/00,
19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08,
43/00, 17/04 // C07D 213/56, 213/57, 213/59, 405/12,
213/61, 213/80, 213/65

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04227

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 2 日 (02.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-99491 2002 年 4 月 2 日 (02.04.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会
社ツムラ (TSUMURA & CO.) [JP/JP]; 〒103-0027 東
京都 中央区日本橋 3 丁目 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

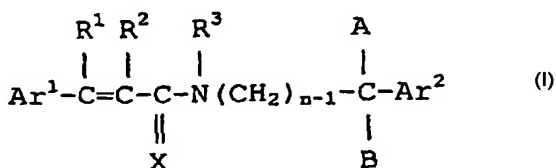
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 服部 智久 (HAT-
TORI, Tomohisa) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿
見町 吉原 3 5 8 6 株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP).
佐々木 俊信 (SASAKI, Toshinobu) [JP/JP]; 〒300-1192
茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3 5 8 6 株式会社ツムラ
内 Ibaraki (JP). 長谷川 賀洋 (HASEGAWA, Yoshihiro)
[JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原 3 5 8 6
株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP). 小幡 竜弘 (OBATA, Tat-
suhiko) [JP/JP]; 〒300-1192 茨城県 稲敷郡阿見町 吉原
3 5 8 6 株式会社ツムラ内 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒
105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5
森ビル 3階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書

(48) この訂正版の公開日: 2003 年 12 月 24 日

(15) 訂正情報:
PCTガゼット セクションIIの No.52/2003 (2003 年 12
月 24 日)を参照2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE IV INHIBITOR CONTAINING PYRIDYLACRYLAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリジルアクリル酸アミド誘導体を含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤



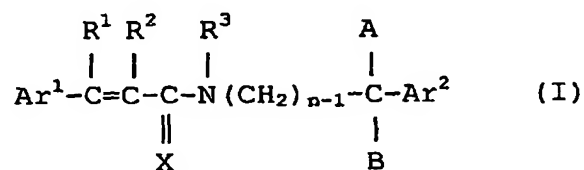
represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, or alkylthio, or A and B both in cooperation represent oxo, thioxo, etc., provided that when A is hydroxy, then B may be 1-alkylimidazol-2-yl; and n is an integer of 1 to 3) or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、次式 (I) :



[式中、Ar¹は置換又は非置換のピリジル；Ar²はアルコキシ等で置換されたフェニル；R¹は水素、アルキル又はアリール；R²は水素、アルキル、シアノ又はアルコキシカルボニル；R³は水素又は置換されていてもよいアルキル；Xは酸素又は硫黄；A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオを表すか、共同してオキソ、チオキソ等を表し、また、Aが水酸基で、Bが1-アルキルイミダゾール-2-イルであってもよく；nは1～3の整数。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤に関する。

明 細 書

ピリジルアクリル酸アミド誘導体を含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤

5 技術分野

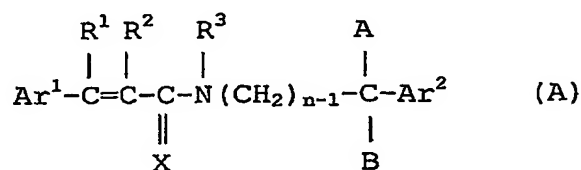
本発明は、ピリジルアクリル酸アミド誘導体を含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤に関する。

背景技術

- 10 細胞内セカンドメッセンジャーである c AMP 又は c GMP は、少なくとも I ～VII 型に分類されるホスホジエステラーゼ (PDE) によって分解され、不活性化される。PDE は生体内の各組織、器官に広く分布している。このうち、PDE IV は選択的に c AMP を分解するものであり、中枢組織を始め、心臓、肺、腎臓などの各種臓器や各種血球成分などに存在する。また、IL-1 や IL-6、
- 15 TNF- α などの各種サイトカインの誘導に関与することも知られている。

PDE IV に対して選択的な阻害作用を有するロリプラムに代表されるカテコール型誘導体や、ニトラクアゾンに代表されるキナゾリン型誘導体、テオフィリン、デンプフィルリンに代表されるキサンチン型誘導体などは、抗うつ剤、抗喘息剤、抗炎症剤などとして使用又は開発が進められてきた。

- 20 一方、WO 99/05109 には、次式 (A) :



- [式中、Ar¹は置換又は非置換のピリジル基を表し、Ar²は置換又は非置換のフェニル基を表し、R¹は水素原子、C₁₋₆-アルキル基又はアリール基を表し、R²は水素原子、C₁₋₆-アルキル基、シアノ基又はC₁₋₆-アルコキシカルボ
- 25 ニル基を表し、R³は水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基を表

し、Xは酸素原子又は硫黄原子を表し、A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキシ基、チオキシ基、

次式： $=N-Y$

- 5 (式中、Yはジ(C_{1-6} -アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

で示される基又は

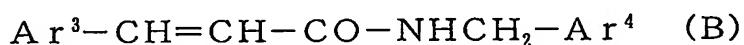
次式： $-Z^1-M-Z^2-$

- 10 (式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1,2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1- C_{1-6} -アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1~3の整数を表す。]

- 15 で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩が腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤として有用であることが開示されているが、PDE IVに対する作用については何ら言及されていない。

また、WO 93/04035 (特表平6-510030号公報)には、次式(B)：



- 20 (式中、 Ar^3 は3-ピリジル基を表し、 Ar^4 は3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基を表す。)

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体が、多数の3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体の一具体例として記載されており、当該化合物が抗アテローム硬化症薬等の代謝性疾患治療薬として有用であり、また、抗炎症的、細胞保護的に作用するとともに、抗喘息的に作用することが示されているが、PDE IVに対する作用については何ら言及されていない。

発明の開示

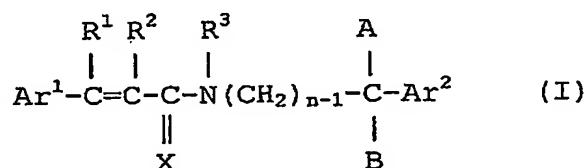
本発明は、新しいタイプのホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を提供することを目

的とする。

本発明者等は、ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を開発すべく探索研究を続けてきた結果、WO 99/05109に記載のピリジルアクリル酸アミド誘導体のうち、一部の化合物が優れたホスホジエステラーゼ IV 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 次式 (I) :



- [式中、 Ar^1 は置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 は、少なくとも、 C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基を表し、 X は酸素原子又は硫黄原子を表し、 A 及び B は、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキソ基、チオキソ基、
- 次式： =N-Y

(式中、 Y はジ(C_{1-6} -アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

- で示される基又は

次式： $\text{-Z}^1\text{-M-Z}^2\text{-}$

(式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、 M は鎖員2～4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1～3の整数を表す。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

- 5 (2) 前記式 (I) において、A r¹が置換又は非置換のピリジル基を表し、A r²が、少なくとも、C₁₋₆-アルコキシ基、C₂₋₆-アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、R¹が水素原子、C₁₋₆-アルキル基又はアリール基を表し、R²が水素原子、メチル基、シアノ基又はC₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基を表し、R³が
- 10 水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₃-アルキル基を表し、Xが酸素原子又は硫黄原子を表し、A及びBが、それぞれ水素原子を表すか、共同してオキソ基を表し、nが、A及びBがそれぞれ水素原子を表す場合、1又は2を表し、A及びBが共同してオキソ基を表す場合、2を表す前記 (1) に記載のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。
- 15 (3) 前記式 (I) において、A r²が1～3個のC₁₋₆-アルコキシ基で置換された置換フェニル基を表し、R³がC₁₋₃-アルキル基を表す前記 (2) に記載のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。
- (4) 前記式 (I) において、A r²で表される置換フェニル基が、更に、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたC₁₋₆-アルコキシ基、
- 20 置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基、アリール基、C₁₋₆-アルキルチオ基、カルボキシ基、C₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基、スルファモイル基及び
- 基-O-CO-R⁴ (ここで、R⁴はC₁₋₆-アルキル基、アリール基、C₁₋₆-アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。) から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基である前記 (1) ～ (3) のいずれかに記載のホスホジエ
- 25 ステラーゼ IV 阻害剤。

(5) 気管支喘息、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、結膜炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節症、敗血症、潰瘍性大腸炎、躁鬱病、分裂症及びクローン病から選ばれるホスホジエステラーゼ I Vが関与する疾患の予

防・治療剤である前記(1)～(4)のいずれかに記載のホスホジエステラーゼI
V阻害剤。

前記式(I)において、 Ar^1 で表されるピリジル基としては、2-ピリジル基、
3-ピリジル基及び4-ピリジル基が挙げられ、当該2-ピリジル基、3-ピリジ
5 ル基及び4-ピリジル基は、適当な置換基、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-6} -アルキ
ル基、 C_{1-6} -アルコキシ基及び C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基から選ばれる少な
くとも1つで置換されていてもよい。

前記式(I)において、 Ar^2 で表される置換フェニル基は、少なくとも、 C_{1-6} -
アルコキシ基、メチレンジオキシ基、 C_{2-6} -アルケニルオキシ基、アラルキルオ
10 キシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1～3個の置換基を有し、更に、場合に
より、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換された C_{1-6} -
アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アル
キルチオ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基、スルファモイル
15 基及び基-O-CO- R^4 (ここで、 R^4 は C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -
アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。)から選ばれる1個以上
の置換基を有してもよい。

本明細書において、 C_{1-6} -アルキル基、及び各置換基中の「 C_{1-6} -アルキル」は、
直鎖状、分岐状及び環状(C_{3-6} -シクロアルキル)のいずれでもよく、例えばメチ
ル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブ
20 チル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロペン
チル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。 C_{1-6} -アルコキシ基、及び各置換基中
の「 C_{1-6} -アルコキシ」としては、前記の C_{1-6} -アルキル基から誘導される全ての
アルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、
ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオ
25 キシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シ
クロヘキシルオキシ基等が挙げられる。これらの中で最も好ましいものは、 C_{1-6} -
アルキル基ではメチル基であり、 C_{1-6} -アルコキシ基ではメトキシ基である。

C_{1-6} -アルキルチオ基としては、前記の C_{1-6} -アルキル基から誘導される全ての
 C_{1-6} -アルキルチオ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イ

ソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。

ジ (C_{1-6} -アルキル) アミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が挙げられる。

1- C_{1-6} -アルキル-イミダゾール-2-イル基としては、例えば1-メチルイミダゾール-2-イル基が挙げられる。

C_{1-6} -アルコキシカルボニル基としては、前記の C_{1-6} -アルコキシ基から誘導される全てのアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

アリール基としては、置換されていてもよいフェニル基、例えばフェニル基、p-メトキシフェニル基等が挙げられ、アリールオキシ基としては、置換されていてもよいフェノキシ基、例えばフェノキシ基、p-メチルフェノキシ基等が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、例えば、置換されていてもよいベンジルオキシ基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

C_{2-6} -アルケニル-オキシ基としては、例えばアリロキシ基、イソプテニロキシ基等が挙げられ、 C_{1-6} -アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。

基-O-CO-R⁴としては、例えばアセトキシ基、イソブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ペンゾイルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、ジメチルカルバモイルオキシ基が挙げられる。

R³で表される C_{1-6} -アルキル基、及びAr²で表される置換フェニル基上の置換基としての C_{1-6} -アルキル基は、適当な置換基、例えば C_{1-6} -アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよい。前記の置換された C_{1-6} -アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

A r^2 で表される置換フェニル基上の置換基としての置換されたC₁₋₆-アルコキシ基としては、適当な置換基、例えばC₁₋₆-アルコキシ基、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ基、アリール基、カルボキシル基、C₁₋₆-アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ハロゲン原子及び基-CONR⁵R⁶

- 5 (ここで、R⁵及びR⁶はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆-アルコキシ基又は水酸基を表し、また、R⁵及びR⁶は互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい。) から選ばれる少なくとも1つで置換されたものが挙げられる。前記の置換されたC₁₋₆-アルコキシ基としては、例えばメトキシ
- 10 シメトキシ基、(2-メトキシエトキシ)メトキシ基、カルボキシメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、イソプロポキシカルボニルメトキシ基、tert-ブトキシカルボニルメトキシ基、1-(エトキシカルボニル)イソプロポキシ基、3-(エトキシカルボニル)プロポキシ基、ベンジルオキシカルボニルメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、(メチルカル
- 15 バモイル)メトキシ基、(ジメチルカルバモイル)メトキシ基、(3-ピリジルメチルカルバモイル)メトキシ基、(エチルカルバモイル)メトキシ基、(ジエチルカルバモイル)メトキシ基、(ヘキシルカルバモイル)メトキシ基、(2-メトキシエチル)カルバモイルメトキシ基、(2-ベンジルチオエチル)カルバモイルメトキシ基、(プロピルカルバモイル)メトキシ基、(イソプロピルカル
- 20 バモイル)メトキシ基、(メチルメトキシカルバモイル)メトキシ基、(エトキシカルボニルメチルカルバモイル)メトキシ基、(シクロペンチルカルバモイル)メトキシ基、モルホリノカルボニルメトキシ基等が挙げられる。

- A r^2 で表される置換フェニル基上の置換基がC₁₋₆-アルコキシ基、置換C₁₋₆-アルコキシ基又は置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基であり、2つ以上存在する
- 25 場合には、2つの基がアルキル部分を介して結合して、アルキレン基、例えばテトラメチレン基、トリメチレン基、又はアルキレンジオキシ基、例えばメチレンジオキシ基を形成してもよい。また、これらのアルキレン基又はアルキレンジオキシ基は、例えば、エトキシカルボニル基のようなC₁₋₆-アルコキシカルボニル基等の適当な置換基で置換されていてもよい。

Ar^2 で表される置換フェニル基上の置換基としてのアミノ基、前記基 $-O-CO-R^4$ において R^4 で表されるアミノ基は、適当な置換基、例えば置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基及び置換されていてもよい C_{1-6} -アルコキシ基から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよく、また、環状であってもよい。

- 5 前記の置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、(2-メトキシエチル)アミノ基、(2-ベンジルチオエチル)アミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、エトキシカルボニルメチルアミノ基、メチルメトキシアミノ基、ヒドロキシアミノ基、
10 ノ基、モルホリノ基等が挙げられる。

Mで表されるアルキレン基は、鎖員2～4の、即ちアルキレン鎖を構成する炭素原子の数が2～4のアルキレン基であり、これらのアルキレン基は、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～3の側鎖を1～4個有していてもよい。

- 前記式(I)で示される化合物は、WO 99/05109に記載の公知化合物
15 である。

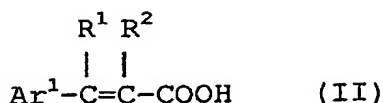
- 前記式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メダンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げ
20 ることができる。化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらの使用が本発明の範囲に属することはいうまでもない。

また、前記式(I)で示される化合物は、その化学構造式から明らかなように、シス・トランスの立体異性体が存在する。これらの異性体の使用が本発明の範囲に属することはいうまでもない。

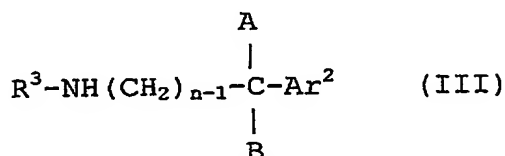
- 25 前記式(I)で示される化合物は種々の方法により製造することができる。その代表的な方法としては、下記(1)～(8)に示す方法を例示できる。

(1) 式(I)において R^2 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基であって、Xが酸素原子である場合

化合物(I)は、一般式(II)：



(式中、 Ar^1 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)
 で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、
 一般式(III)：



5

(式中、 Ar^2 、 R^3 、 A 、 B 及び n は前記と同義である。)
 で示されるアミンとを反応させることによって、アミド化することにより製造
 することができる。

出発原料であるピリジルアクリル酸誘導体(II)及びアミン化合物(III)は、
 10 市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

本反応、特に化合物(II)をカルボン酸の態様で反応に供する場合には、縮合
 剤(例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾ
 ール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、 N -ヒドロキシコハク酸イミド、ジ
 エチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド、ピバロイルクロリド等)の存
 15 在下に行うことが好ましく、前記ジエチルリン酸シアニドをトリエチルアミンと
 共に用いるのが特に有利である。化合物(II)の反応性誘導体としては、酸無水
 物、混合酸無水物等が例示される。

本反応は、反応に関与しない適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、 N 、 N -
 ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の有機溶媒中、特に無水条件下に行
 20 うのが好ましい。反応温度は特に限定されないが、通常氷冷下～室温付近の温度

が採用される。反応時間は通常 0.5～20 時間であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

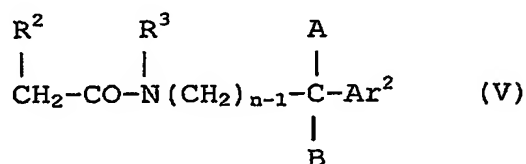
(2) 式 (I) において R^2 がシアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基であって、X が酸素原子である場合

5 化合物 (I) は、一般式 (IV) :



(式中、 Ar^1 は前記と同義である。)

で示されるニコチンアルデヒド誘導体と、
一般式 (V) :



10

(式中、 R^2 はシアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基であり、 Ar^2 、 R^3 、A、B 及び n は前記と同義である。)

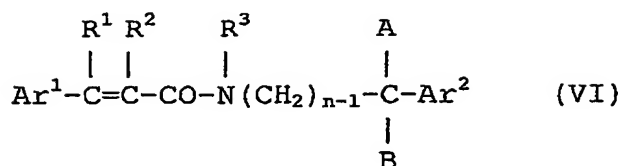
で示される活性メチレン化合物とを塩基触媒存在下、クネベナーゲル (Knoevenagel) 縮合反応に付すことにより製造することができる。

15 出発原料であるニコチンアルデヒド誘導体 (IV) 及び活性メチレン化合物 (V) は、市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

本反応は、反応に関与しない適当な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、エタノール等の有機溶媒が使用でき、塩基触媒としてピリジン、ピペリジン等が使用できる。また、反応温度は 80～140℃ であり、反応終了後は常法により目的物質を
20 単離する。

(3) 式 (I) において X が硫黄原子である場合

化合物 (I) は、前記方法 (1) で得られた化合物、即ち、一般式 (VI) :



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 B 及び n は前記と同義である。)
 で示されるアミド体を、ローソン (Lawesson) 試薬等の硫化剤と反応させること
 によって、チオン化することにより製造することができる。

- 5 この際、溶媒としては、トルエン、キシレン等の反応に関与しない溶媒が用い
 られ、反応温度は通常 110～140℃である。反応終了後は常法により目的物質を単
 離する。

- (4) 式 (I) において X が酸素原子であって、 Ar^2 で表される置換フェニ
 ル基が基 $-\text{OC}(\text{R}^7)_2\text{COR}^8$ (ここで、 R^7 は水素原子又はメチル基を表し、
 10 R^8 は水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。
)及び基 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^4$ (ここで、 R^4 は前記と同義である。)から選ばれる少
 なくとも1つで置換されている化合物は、前記方法(1)及び(2)で得られた
 化合物のうち、 Ar^2 で表される置換フェニル基が少なくとも1つの水酸基で置
 換されている化合物の水酸基に、基 $-\text{OC}(\text{R}^7)_2\text{COR}^8$ 又は基 $-\text{O}-\text{CO}-$
 15 R^4 を、水酸基をアルキル化又はアシル化する常法に従って導入することにより
 製造することができる。

- (5) 式 (I) において A 及び B が共同してオキソ基を表す化合物は、前記方
 法(1)、(3)又は(4)により、式 (I) において A が水素原子であり、 B
 が水酸基であるアルコール化合物を得た後、これを二クロム酸ピリジニウム (P
 20 DC) 等の酸化剤で酸化することによっても製造することができる。

(6) 式 (I) において A 及び B が共同して

次式: $=\text{N}-\text{Y}$

(式中、 Y はジ(C_{1-6} -アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又
 は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

で示される基を表す化合物は、前記方法（１）、（２）、（４）又は（５）により、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してオキソ基を表す化合物を得た後、これを常法に従って

次式： H_2N-Y

- ５ （式中、Ｙは前記と同義である。）

で示されるアミン類と縮合させることによっても製造することができる。

（７）式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同して

次式： $-Z^1-M-Z^2-$

- （式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、 M は鎖員２～４のアルキレン基又は１，２-フェニレン基を表す。）

で示される基を表す化合物は、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してオキソ基を表す化合物を常法に従って

次式： $H-Z^1-M-Z^2-H$

- １５ （式中、 Z^1 、 Z^2 及び M は前記と同義である。）

で示される二官能性化合物と縮合させることによっても製造することができる。

例えば、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してオキソ基を表す化合物をベンゼン中、 p -トルエンスルホン酸の存在下、エチレングルコールで処理することにより、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してエチレンジオキシ基を表すケタール体

- ２０ を製造することができる。

また、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してオキソ基を表す化合物をクロロホルム中、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の存在下、１，２-エタンジチオールで処理することにより、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してエチレンジチオ基を表すチオケタール体を製造することができる。

- ２５ （８）式（Ｉ）においてＡが水酸基で、Ｂが $1-C_{1-6}$ -アルキル-イミダゾール-２-イル基である化合物は、式（Ｉ）においてＡ及びＢが共同してオキソ基を表す化合物を常法に従って $1-C_{1-6}$ -アルキル-イミダゾールで処理することにより製造することができる。

生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体とし

て用いたカラムクロマトグラフィーや酢酸エチル、アセトン、ヘキサン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、クロロホルム、メタノール、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

本発明のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤は、前記式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩（以下「ピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I)」という。）を有効成分として含有するものであり、気管支喘息、慢性気管支炎のような呼吸器疾患、アルツハイマー病及びパーキンソン病などに関連する学習、記憶及び認識障害のような神経機能異常に関連する疾患、躁鬱病、分裂症のような精神機能異常に関連する疾患、アトピー性皮膚炎、結膜炎のような炎症性疾患、変形性膝関節症、慢性関節リウマチのような全身あるいは局所の関節疾患、慢性関節リウマチ、敗血症、クローン病のようなホスホジエステラーゼ IV が関与する疾患の予防又は治療剤として有用である。

以下、ピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) を含有する本発明のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤の投与量及び製剤化について説明する。

ピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及び人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) の重量として 0.1 mg ~ 2 g を、1 日数回に分けての服用が適当である。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

[結合剤]

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

5 [崩壊剤]

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

 [界面活性剤]

10 ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

 [滑沢剤]

15 タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

 [流動性促進剤]

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

20 また、ピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

25 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でピリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) の重量として 1 日 0.01 ~ 600 mg までの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また

、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

- 5 その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2002-99491の明細書に記載された内容を包含する。

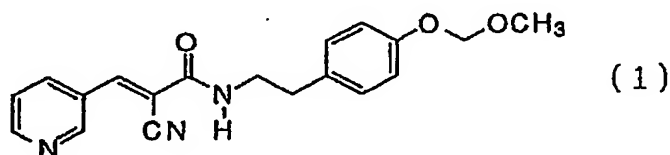
10

発明を実施するための最良の形態

以下、製造例及び実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

製造例1

- 15 2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物1) の合成



- 4-メトキシメトキシフェネチルアミン 1.58g (8.7mmol)、シアノ酢酸 0.82g (9.6mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、次いで氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 1.51ml (9.6mmol)、トリエチルアミン 1.34ml (9.6mmol) を順次加えた。室温で24時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシフェネチル) アセトアミド 0.97g (45%) を得た。
- 20
- 25

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.32 (2H, s), 3.48 (3H, s), 3.53 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.11 (1H, br), 7.00 (2H, br d, $J=9\text{Hz}$), 7.12 (2H, br d, $J=9\text{Hz}$)

- 5 次に、得られた 2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシフェニル) アセトアミド 0.96g (3.87mmol) にエタノール 10 ml、3-ピリジンカルバルデヒド 0.62g (5.8mmol) 及びピペリジン 1 滴を加え、19 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製後、再結晶し標題化合物 0.83g (64%) を得た。

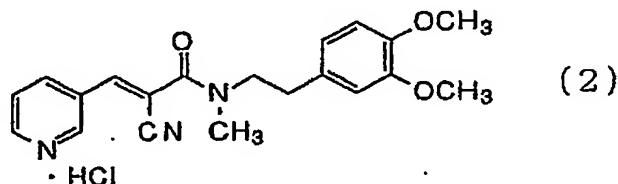
- 10 性状：mp 105–106 °C (酢酸エチル–ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48 (3H, s), 3.66 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.42 (1H, br), 7.02 (2H, br d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, br d, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.41 (1H, ddd, $J=8, 2, 2\text{Hz}$), 8.73 (1H, dd, $J=5, 2\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

- 15 製造例 2

製造例 1 に準じた方法により化合物 2 を得た。

化合物 2



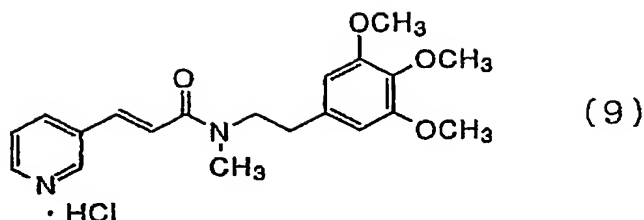
性状：mp 115–120 °C (エタノール–エーテル)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (6H, s), 6.73–6.89 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 3

(E)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン

- 25 酸アミド・塩酸塩 (化合物 9) の合成



3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド 9.80g (50mmol)、ニトロメタン 18ml、酢酸アンモニウム 4.11g 及び酢酸 38ml の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製後、再結晶しトランス-3, 4, 5-トリメトキシ-β-ニトロスチレン 4.96g (41%) を得た。

性状：mp 116–118 °C（エタノール）

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.77 (2H, s), 7.54 (1H, d, J=13.6Hz), 7.94 (1H, d, J=13.6Hz)

トランス-3, 4, 5-トリメトキシ-β-ニトロスチレン 4.78g (20mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を、氷冷攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 1.52g のテトラヒドロフラン 20ml 懸濁液に滴下した。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物に氷冷攪拌下、水 1.5ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml、水 4.5ml を順次滴下した。少量の炭酸カリウムを加え、数分間攪拌した後、無機塩類をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を 2N 塩酸に溶かし、ジクロロメタンで洗浄後、水層を水酸化ナトリウムで塩基性にし、遊離した油状物をジクロロメタンで抽出した。水洗後、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミンの粗油状物を得た。

この 3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミンの粗油状物のテトラヒドロフラン 30ml 溶液を、室温下に酢酸ギ酸混合酸無水物〔無水酢酸 12.5ml に 98% ギ酸 6.2ml を氷冷下加え、60°C で 3 時間反応させて合成した〕に加え、17 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物に氷冷攪拌下にテトラヒドロフラン 40ml、ボラン・メチルスルフィドコンプレックス 12ml を加えた後、17 時間加熱還流した。反応液を冷却後メタノールを加え反応を終結させ、減圧下に濃縮した。残留物に

塩化水素メタノール溶液を加えて3時間加熱還流後、溶媒を減圧留去し、残留物を2N塩酸に溶かし、ジクロロメタンで洗浄後、水層を水酸化ナトリウムで塩基性にし、遊離した油状物をジクロロメタンで抽出した。水洗後、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、N-メチル-3,4,5-トリメトキシフェネチルアミン 1.61g

5 を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.68-2.91 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.86 (6H, s), 6.41 (2H, s)

N-メチル-3,4,5-トリメトキシフェネチルアミン 1.60g (7.11mmol) 及びトランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.17g をジメチルホルムアミド 8ml に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 1.3ml、トリエチルアミン 2.2ml を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=10:1) で精製し、(E)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェネチル)-2-プロペン酸アミド 2.37g

10 (94%) をアモルファスとして得た。次にこのもの 1.80g に塩化水素・メタノールを加え塩酸塩とした後、酢酸エチル・メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物 1.59g (57%) を得た。

性状: mp 164-171°C (酢酸エチル・メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 150°C) δ : 3.04 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.99 (6H, s), 6.75 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.67-7.71 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m), 8.99 (1H, br s)

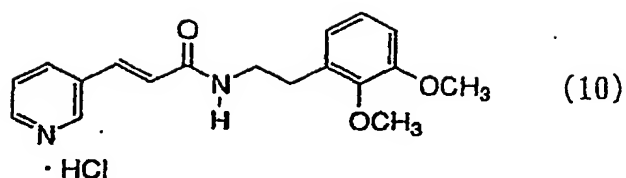
20

製造例 4 ~ 40

製造例 3 に準じた方法により以下の化合物を得た。

25 製造例 4

化合物 10

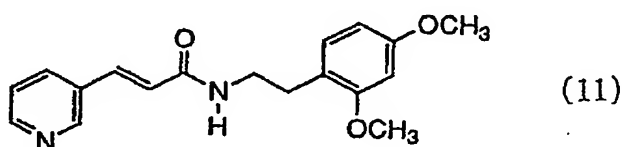


性状：mp 150-155℃ (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78 (2H, t, J=7.4Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 3.74 (3H, s),
 3.79 (3H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=15.9Hz), 6.9
 5 6-7.04 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=15.9Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.49 (1H, t, J=5.7H
 z), 8.62-8.67 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, m), 9.09 (1H, br s)

製造例 5

化合物 1 1

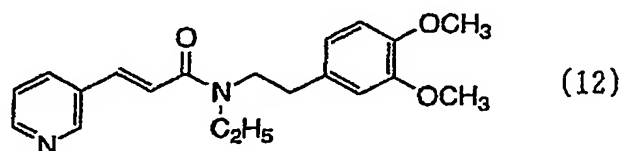


10 性状：mp 135.5-136.5℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.68 (2H, t, J=7.7Hz), 3.29-3.38 (2H, m), 3.73 (3H, s),
 3.78 (3H, s), 6.45 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 6.54 (1H, d, J=2.3Hz), 6.71 (1H, d, J=1
 5.9Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41-7.49 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94
 -8.00 (1H, m), 8.19 (1H, t, J=5.6Hz), 8.53-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

15 製造例 6

化合物 1 2

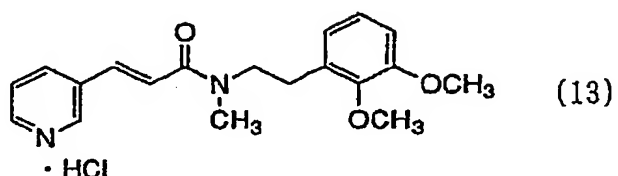


性状：油状

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.13 (3H, t, J=7.3Hz), 2.80 (2H, t, J=7.3Hz), 3.45 (2H, q, J=7.3Hz), 3.63 (2H, t, J=7.3Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.82 (1H, d, J=2.0Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, d, J=15.6Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=15.6Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

製造例 7

化合物 1 3

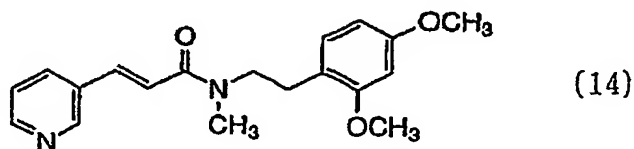


10 性状：mp 160-163°C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ : 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.1, 2.0Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.0, 7.1Hz), 7.10 (1H, d, J=15.6Hz), 7.39 (1H, d, J=15.6Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=7.4Hz), 8.59 (1H, d, J=4.8Hz), 8.83 (1H, s)

製造例 8

化合物 1 4



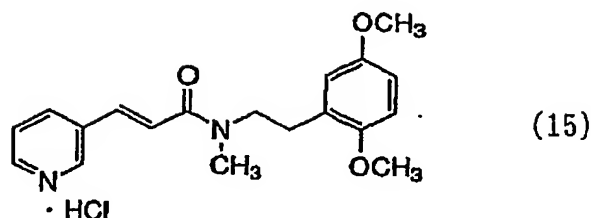
性状：mp 84-88°C (酢酸エチルーヘキサン)

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.76 (2H, t, J=7.3Hz), 2.96 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7.3Hz), 3.68 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.39-6.47 (2H, m), 6.93-7.05 (2H, m),

7.28-7.41 (2H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

製造例 9

化合物 15



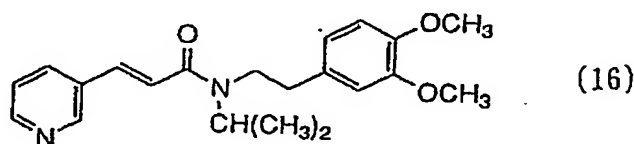
5 性状 : mp 153-156°C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ : 2.82 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=7.1Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.7, 2.9Hz), 6.75 (1H, d, J=2.9Hz), 6.83 (1H, d, J=8.7Hz), 7.08 (1H, d, J=15.6Hz), 7.37 (1H, d, J=15.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=7.9, 5.1Hz), 8.19 (1H, d, J=7.9Hz), 8.59 (1H, d, J=5.1Hz), 8.

10 83 (1H, s)

製造例 10

化合物 16

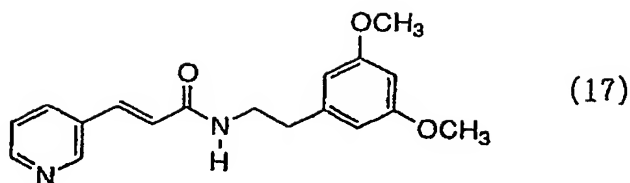


性状 : 油状

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.20 (6H, d, J=6.7Hz), 2.80 (2H, t, J=7.3Hz), 3.52 (2H, t, J=7.3Hz), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.45 (1H, septet, J=6.7Hz), 6.74-6.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=15.6Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=15.6Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.76 (1H, m)

製造例 11

化合物 1 7

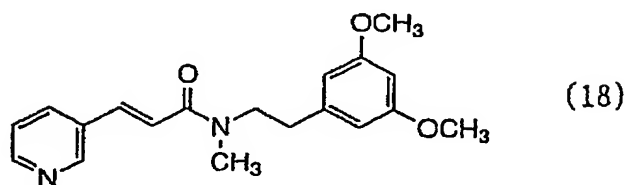


性状：油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (2H, t, J=6.9Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.78 (6H, s), 6.13 (1H, br s), 6.34-6.39 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=15.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 8.53 (1H, d, J=4.8Hz), 8.68 (1H, br s)

製造例 1 2

化合物 1 8



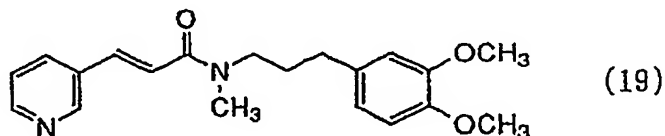
10

性状：油状

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.79 (2H, t, J=7.3Hz), 2.97 (3H, s), 3.65-3.73 (2H, m), 3.69 (6H, s), 6.29 (1H, d, J=2.4Hz), 6.40 (2H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, br), 7.29-7.40 (2H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

15 製造例 1 3

化合物 1 9

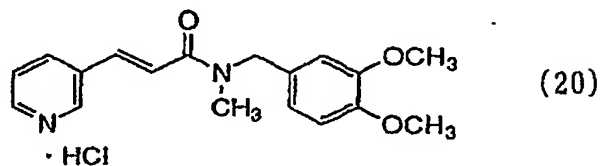


性状：油状

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.75-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=7.2Hz), 3.71 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.70-6.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=15.7Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=15.7Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例 14

化合物 20

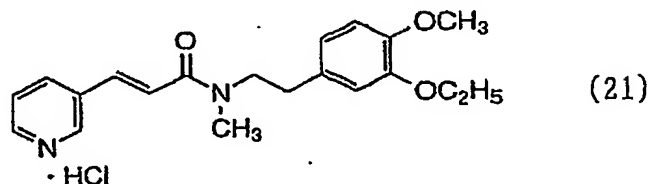


性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 3.01 (3H, s), 3.74 (6H, s), 4.61 (2H, s), 6.65-6.94 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=15.6Hz), 7.57 (1H, d, J=15.6Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.95 (1H, br s)

製造例 15

化合物 21



15

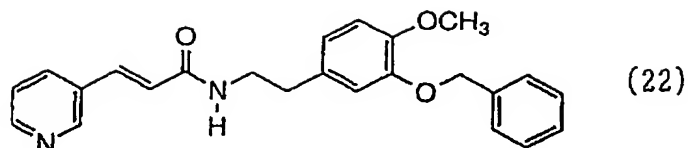
性状：mp 182-186°C (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 2.77 (2H, t, J=6.9Hz), 2.99 (3H, s), 3.67-3.73 (5H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 6.71-6.84 (3H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.56-7.66 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m), 8.92 (1H, br s)

20

製造例 16

化合物 2 2

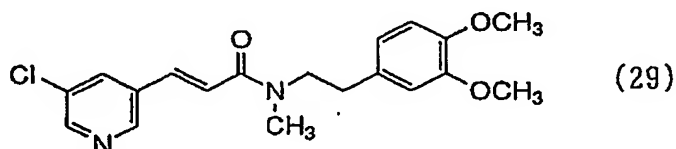


性状 : mp 152–154°C (ジクロロメタン–ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (2H, t, J=6.7Hz), 3.54–3.64 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.64 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=15.7Hz), 6.75–6.88 (3H, m), 7.22–7.45 (6H, m), 7.59 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73–7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.7Hz), 8.70–8.71 (1H, m)

製造例 1 7

化合物 2 9



10

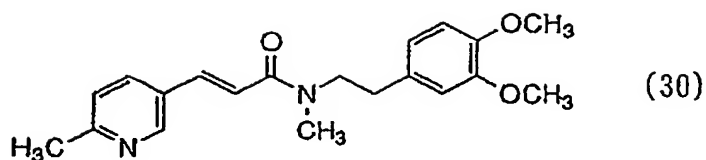
性状 : mp 138–140°C (酢酸エチル–ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ : 2.79 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.70–6.84 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=15.6Hz), 7.29 (1H, d, J=15.6Hz), 8.02 (1H, br s), 8.48 (1H, br s), 8.62 (1H, br s)

15

製造例 1 8

化合物 3 0

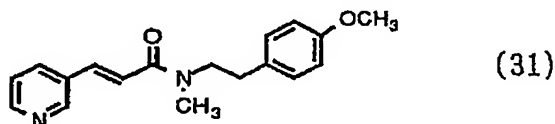


性状：mp 124.5-125.5℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.47 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.2Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.71-6.93 (4H, m), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.31 (1H, d, J=15.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.1Hz), 8.55 (1H, br s)

製造例 19

化合物 31

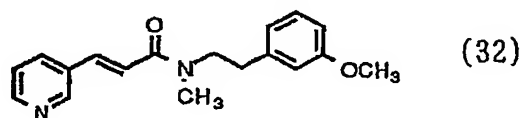


10 性状：mp 81-84℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.80 (2H, t, J=7.2Hz), 2.98 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=15.6Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, d, J=15.6Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

15 製造例 20

化合物 32

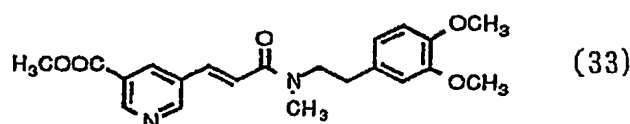


性状：mp 81-84℃（酢酸エチルーヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 2.95 (3H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 3.71 (3H, s), 6.70-6.82 (3H, m), 6.98-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.94-7.98 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m)

5 製造例 2 1

化合物 3 3

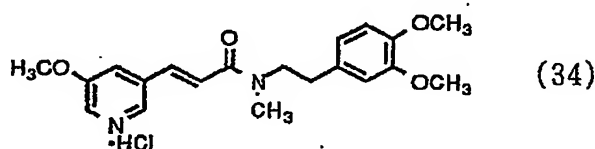


性状：mp 165-167℃（酢酸エチルーヘキサン）

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.77-2.83 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=15.9Hz), 8.34 (1H, br s), 8.89 (1H, br s), 8.97 (1H, br s)

製造例 2 2

化合物 3 4

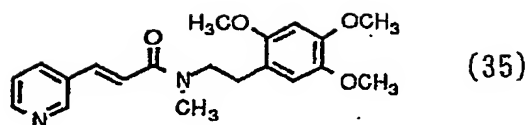


15 性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.79 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 6.98 (1H, d, J=15.6Hz), 7.32 (1H, d, J=15.6Hz), 7.53 (1H, br s), 8.23-8.24 (1H, m), 8.32 (1H, br s)

20 製造例 2 3

化合物 3 5

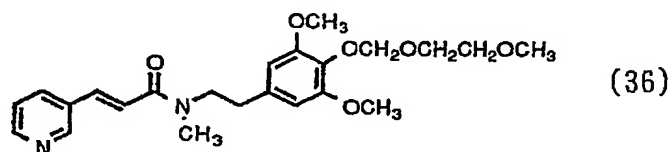


性状：mp 71-74℃（酢酸エチルーヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.77 (2H, t, J=7.0Hz), 2.98 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=7.0Hz), 3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=15.6Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.68 (1H, br s)

製造例 2 4

化合物 3 6

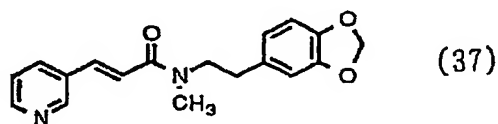


10 性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.78-2.85 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.44-3.49 (2H, m), 3.63-3.81 (4H, m), 3.74 (6H, s), 4.96 (2H, s), 6.48-6.53 (2H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, br s)

15 製造例 2 5

化合物 3 7

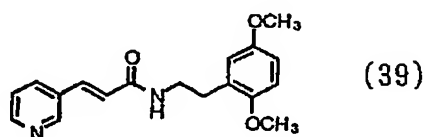


性状：mp 93-95℃（酢酸エチルーヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.78 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=7.2Hz), 5.85 (2H, s), 6.63-6.76 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=15.6Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, br s)

5 製造例 2 6

化合物 3 9

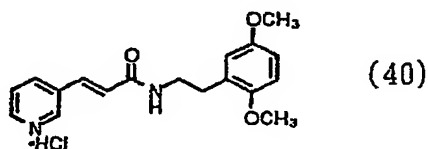


性状：mp 105-107℃（酢酸エチル）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=15.7Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=15.7Hz), 7.70-7.86 (1H, br), 7.86-7.92 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

製造例 2 7

化合物 4 0



15

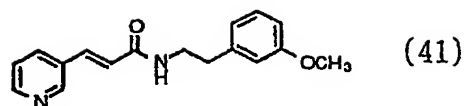
性状：mp 144-146℃（エタノール）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.75 (2H, t, J=7.2Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=15.9Hz), 7.57 (1H, t, J=15.9Hz), 7.95-8.02 (1H, m), 8.45-8.52 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=8.1Hz), 8.83 (1H, d, J=5.4Hz), 9.08 (1H, s)

20

製造例 2 8

化合物 4 1

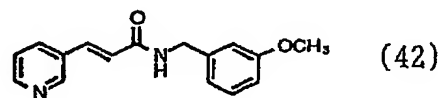


性状 : mp 90-92°C (クロロホルム-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.88 (3H, t, J=6.8Hz), 3.64-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5
5 .80-5.90 (1H, br), 6.40 (1H, d, J=15.6Hz), 6.77-6.83 (3H, m), 7.24 (1H, t, J
=7.8Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=15.6Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.53-
8.56 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

製造例 2 9

化合物 4 2



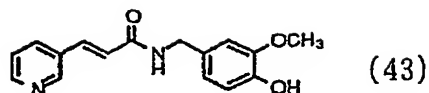
10

性状 : mp 81-83°C (クロロホルム-エーテル)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 3.77 (3H, s), 4.45-4.49 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=15.9Hz),
6.79-6.92 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=8.1Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=15
.9Hz), 8.01-8.08 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

15 製造例 3 0

化合物 4 3

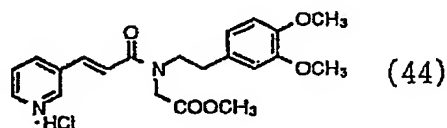


性状 : mp 160-162°C (メタノール)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.72-6.81 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=15.9Hz), 6.90-6.92 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 4.9Hz), 7.59 (1H, d, J=15.9Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

製造例 3 1

化合物 4 4

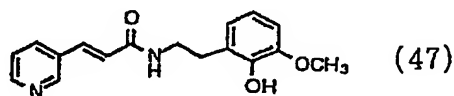


性状 : mp 168-170°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.80 (2H, t, J=7.0Hz), 3.60-3.80 (11H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.72-6.86 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=15.3Hz), 7.40 (1H, d, J=15.3Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 8.22-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.87 (1H, s)

製造例 3 2

15 化合物 4 7

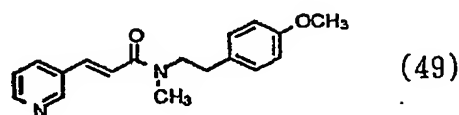


性状：mp 174-176°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74 (2H, t, J=7.4Hz), 3.30-3.42 (2H, m), 3.78 (3H, s),
6.67-6.86 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=1
5.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.21-8.27 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.56 (1H,
5 s), 8.75 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例 3 3

化合物 4 9

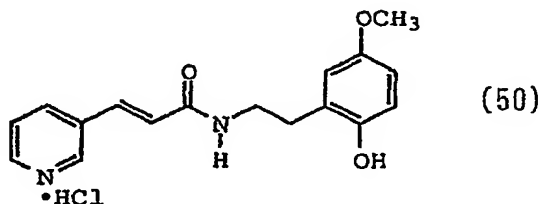


性状：mp 113-115°C (アセトン)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.75-2.82 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.60-3.68 (2
H, m), 3.68 (3H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=15.7Hz), 7.09-7.16 (2H
, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=15.7Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.48-8.52
(1H, m), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

製造例 3 4

15 化合物 5 0

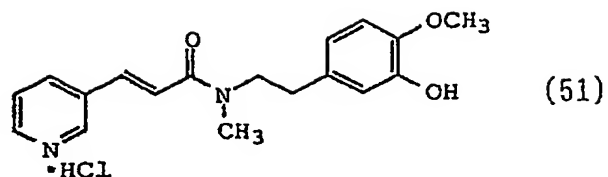


性状：mp 185-187°C (メタノール)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2Hz), 3.70 (3H, s), 6
.59-6.73 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=15.9Hz), 7.63 (1H, d, J=15.9Hz), 8.06-8.13 (1H, m
20), 8.80-8.83 (2H, m), 9.06 (1H, s)

製造例 3 5

化合物 5 1

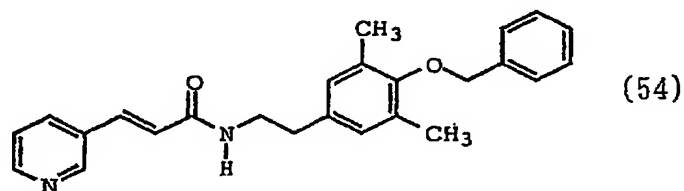


性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.75 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.73 (3H, s), 6.64 (1H, dd, J=8.1, =2.1Hz), 6.72 (1H, d, J=2.1Hz), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.17 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=15.7Hz), 7.52-7.82 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 8.85 (1H, m)

製造例 3 6

化合物 5 4

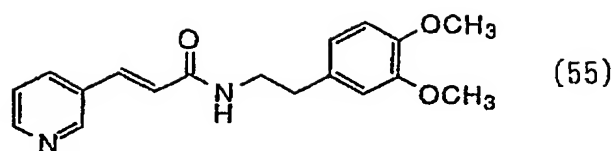


性状：アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (6H, s), 2.79 (2H, t, J=6.9Hz), 3.58-3.68 (2H, m), 4.80 (2H, s), 5.88 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.7Hz), 6.89 (2H, s), 7.29-7.51 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.71 (1H, d, J=1.9Hz)

製造例 3 7

化合物 5 5

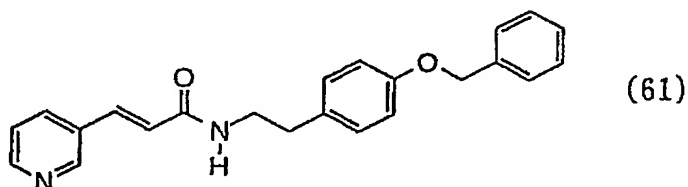


性状：mp 113-114°C (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.85 (2H, t, J=6.8Hz), 3.66 (2H, td, J=6.8, 6.8Hz), 3.87 (6H, s), 5.73 (1H, br), 6.39 (1H, d, J=15.6Hz), 6.74-6.86 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 7.62 (1H, d, J=15.6Hz), 7.77 (1H, ddd, J=7.6, 2.2, 1.7Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2Hz)

製造例 3 8

化合物 6 1

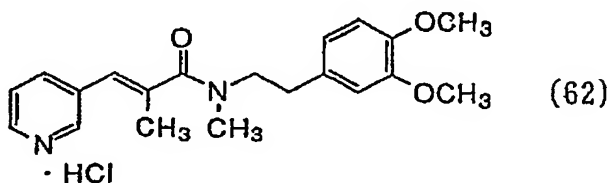


10 性状：mp 157-158°C (エタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.64 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.01 (2H, s), 5.67 (1H, br), 6.38 (1H, d, J=16Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.29-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.72 (1H, d, J=2Hz)

15 製造例 3 9

化合物 6 2

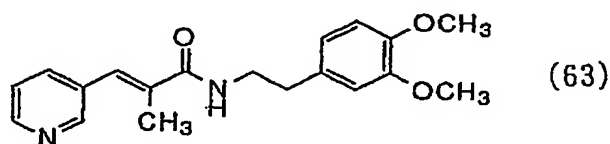


性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.89 (3H, d, J=1Hz), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.26 (1H, br s), 6.72 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.79 (1H, d, J=2Hz), 6.84 (1H, d, J=8Hz),
 5 7.34-7.38 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.44-8.45 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m)

製造例 4 0

化合物 6 3



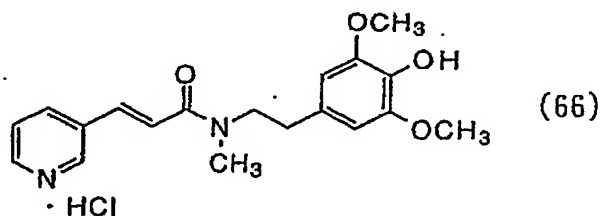
10 性状：油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05 (3H, d, J=1Hz), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.63 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.87 (6H, s), 6.12 (1H, t, J=6Hz), 6.75-6.86 (3H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.49-8.54 (2H, m)

製造例 4 1

15 製造例 2 4 で得られた化合物 (化合物 3 6) を常法により酸加水分解することにより、化合物 6 6 を得た。

化合物 6 6



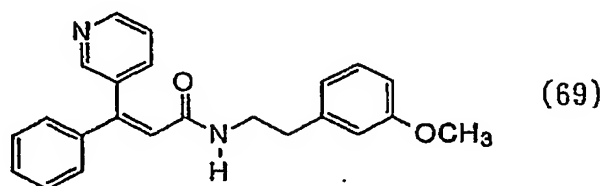
性状：mp 152-155°C (メタノール)

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ : 2.75 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.1Hz), 3.73 (6H, s), 6.64 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=15.6Hz), 7.33

(1H, d, J=15.6Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

製造例 4 2

- (Z)-N-(3-メトキシフェネチル)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミ
5 ド (化合物 6 9) の合成



- 60% 水素化ナトリウム 528mg、ジメチルホスホノ酢酸メチル 2.20g 及びテトラ
ヒドロフラン 100ml の混合物を室温で 1 時間攪拌後、氷冷攪拌下に 3-ベンゾイ
ルピリジン 2.01g を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢
10 酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、
残留物に水酸化ナトリウム 4.40g/水 22ml-メタノール 22ml を加え室温で 5
時間攪拌した。反応液を塩化水素/メタノールで酸性とし、減圧下に濃縮後、析
出した無機塩類をエタノール-酢酸エチルで洗いろ去した。ろ液を濃縮後、残留
物を再結晶し、1 次晶として (Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩
15 酸塩を 1.00g (35%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.74 (1H, s), 7.35-7.52 (5H, m), 8.09-8.16 (1H, m), 8.
43-8.49 (1H, m), 8.73-8.90 (2H, m)

更に母液より二次晶として (E)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩
酸塩を 0.40g (14%) 得た。

- 20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.73 (1H, s), 7.27-7.50 (5H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 8.
49-8.57 (1H, m), 8.78-8.91 (2H, m)

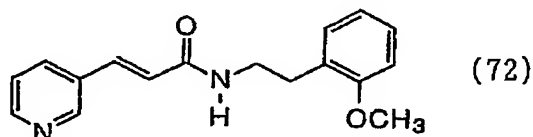
(Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩 1.00g と 3-メトキシ
フェネチルアミン 0.60g を原料として製造例 3 に準じた方法により標題化合物 1.
33g (98%) を得た。

- 25 性状: 油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.41-3.51 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.64-6.68 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 7.18-7.35 (7H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m)

5 製造例 4 3

(E)-N-(2-メトキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 7 2) の合成



トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 298mg 及び N,N'-カルボニルジイミダゾール 324mg をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、室温で1時間攪拌した。次いで2-メトキシフェネチルアミン 302mg を室温下に加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題化合物 504mg (89%) を得た。

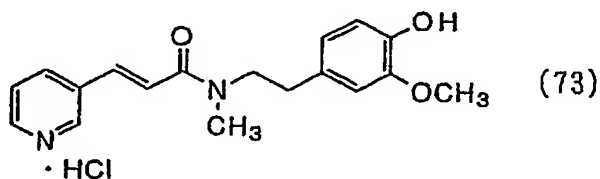
性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.59-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.14-6.34 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.83-7.31 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.72-7.78 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

製造例 4 4 ~ 4 7

製造例 4 4

20 化合物 7 3

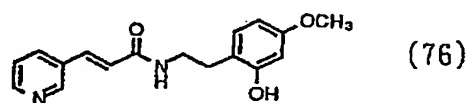


性状：mp 192-199℃ (エタノール-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.75 (2H, t, J=7Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 3.74 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.77 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 7.17 (1H, d, J=16Hz), 7.38 (1H, d, J=16Hz), 7.73 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.39 (1H, d, J=8Hz), 8.66 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.95 (1H, s)

製造例 4 5

化合物 7 6

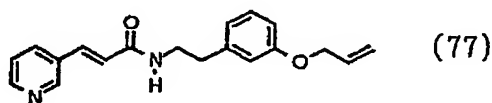


10 性状：mp 203-205℃ (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65 (2H, t, J=7.3Hz), 3.27-3.39 (2H, m), 3.66 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J=8.2, 2.5Hz), 6.39 (1H, d, J=2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=15.8Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.8Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 9.43 (1H, s)

製造例 4 6

化合物 7 7



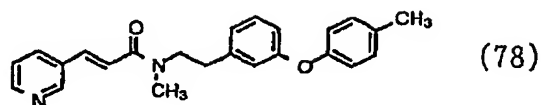
性状：mp 82.5-84.5℃ (酢酸エチル)

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 3.62-3.72 (2H, m), 4.51-4.55 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J=10.5, 1.5Hz), 5.41 (1H, dd, J=17.3, 1.5Hz), 5.72-5.80 (1H, m)

, br), 6.04 (1H, ddd, J=17.3, 10.5, 5.3Hz), 6.39 (1H, d, J=15.7Hz), 6.78-6.84 (3H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 8.53-8.57 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=1.7Hz)

製造例 4 7

5 化合物 7 8

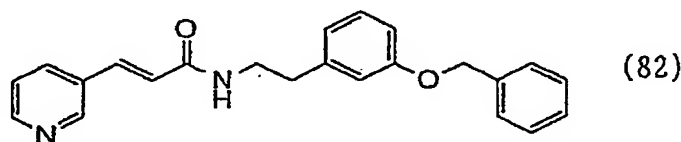


性状：油状物

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.25 (3H, s), 2.80-2.88 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, m), 6.71-7.15 (8H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=15.2Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m)

製造例 4 8

(E)-N-(3-ベンジルオキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 8 2) の合成



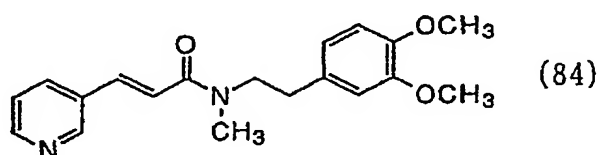
15 トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.02g のジクロロメタン 50ml 溶液に、氷冷攪拌下にトリエチルアミン 2.37ml、ピバロイルクロリド 0.84ml を順次加え、15 分間攪拌した。続いて同温下に 3-ベンジルオキシフェネチルアミン・塩酸塩 1.59g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、
20 ジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し標題化合物 1.70g (79%) を得た。

性状：mp 115-116°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.46–3.71 (2H, m), 5.06 (2H, s), 5.73 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.81–6.89 (3H, m), 7.21–7.46 (7H, m), 7.61 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.73–7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

5 製造例 4 9

(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 8 4) の合成



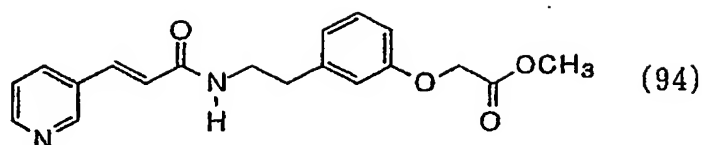
- 10 トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸メチル 326mg、3,4-ジメトキシ-N-メチルフェネチルアミン 390mg、60% 水素化ナトリウム 80mg 及びジエチレングリコールジメチルエーテル 2ml の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50:1) で精製後、再結晶し標題化合物 278mg (43%) を得た。

- 15 性状：mp 84–86°C (酢酸エチル–ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 150°C) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72–6.75 (1H, m), 6.81–6.83 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.31–7.36 (2H, m), 7.87–7.90 (1H, m), 8.48–8.50 (1H, m), 8.69–8.70 (1H, m)

20 製造例 5 0

[3-[2-[(E)-3-(3-ピリジル) アクリロイルアミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸メチル (化合物 9 4) の合成



(1) (E)-N-(3-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミドの合成

トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 179g のジクロロメタン 4.8L 溶液に、
5 氷冷撹拌下にトリエチルアミン 584ml、ピバロイルクロリド 148ml を順次加え、
15 分間撹拌した。続いて同温下に 3-ヒドロキシフェネチルアミン・臭化水素酸塩
263g を加え、2 時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去後、残留物に水を加え、析出
結晶をろ取り水洗後、エタノールより再結晶し標題化合物 251.4g (78%) を得た。

性状：mp 163.0-164.5°C (エタノール)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.40 (2H, td, J=7, 5Hz), 6.59-6.
.66 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 7.04-7.12 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m),
7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, t, J=5Hz), 8.52-8.56
(1H, m), 8.73-8.74 (1H, m), 9.25 (1H, s)

(2) (1) で得られた (E)-N-(3-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プ
15 ロペン酸アミド 1.07 g (4.0 mmol) とクロロ酢酸メチル 0.52 g (4.8 mmol) をジ
メチルホルムアミド 12 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.66 g (12 mmol) を加え、
60°C で 8 時間撹拌した。放冷後、反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ去
し、ろ液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、残留
物を再結晶し標題化合物 0.83 g (61%) を得た。

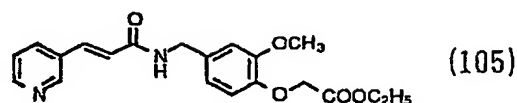
20 性状：mp 102-104°C (酢酸エチル)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.71 (
3H, s), 4.79 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=16Hz), 6.76-6.88 (3H, m), 7.23 (1H,
t, J=8Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=16Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz)
, 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.57 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.77 (1H, d, J=2Hz)

25 製造例 5 1

製造例 50 に準じた方法により化合物 105 を得た。

化合物 105

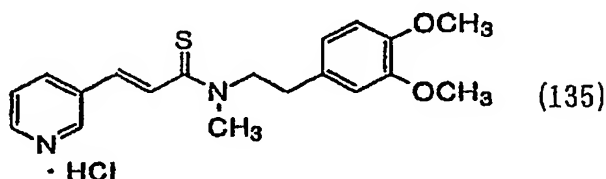


性状：mp 105-107℃ (酢酸エチル)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.30-6.40 (1H, br), 6.49 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.81-6.89 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.74-7.80 (1H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m)

製造例 52

- 10 (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミド・塩酸塩 (化合物 135) の合成



- 製造例 49 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 1.63g、ローソン試薬 1.03g 及びキシレン 10ml の混合物を 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30:1) で精製し、(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミドを油状物として 1.66g (97%) 得た。次にこのものに塩化水素・メタノールを加え塩酸塩とした後、酢酸エチル-メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物 1.68g (89%) を得た。
- 20

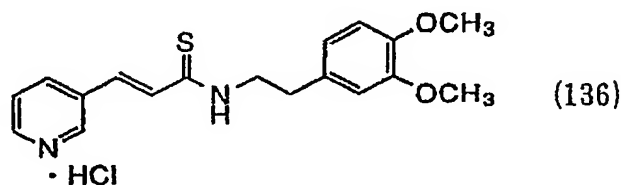
性状：mp 167-169℃ (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.79 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.83 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 7.66-7.73 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.93 (1H, br s)

5 製造例 5 3

製造例 5 2 に準じた方法により化合物 1 3 6 を得た。

化合物 1 3 6



性状: mp $182-187^\circ\text{C}$ (メタノール)

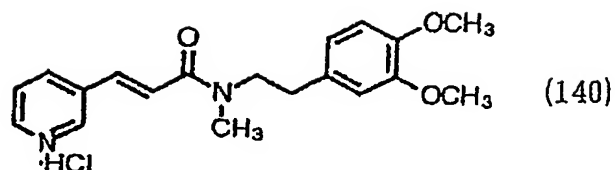
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.88-2.95 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 6.76-6.91 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J=8.2, 5.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.08 (1H, br s), 10.62 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 5 4 ~ 6 1

- 15 製造例 4 9 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミドを原料として無機酸又は有機酸と処理し、化合物 1 4 0 ~ 化合物 1 4 7 を得た。

製造例 5 4

化合物 1 4 0

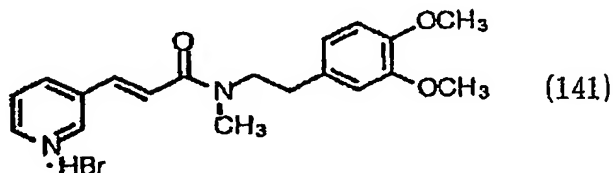


性状：mp 165-170℃ (イソプロパノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=14.8Hz), 7.36
 5 (1H, d, J=14.8Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.84
 (1H, s)

製造例 5 5

化合物 1 4 1

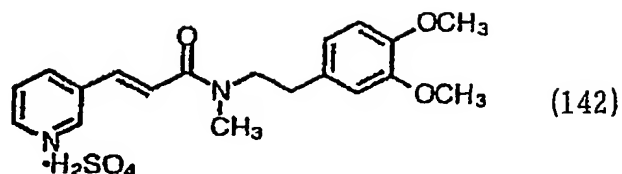


10 性状：mp 201-205℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.82 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=15.6Hz), 7.37
 (1H, d, J=15.6Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.61-8.65 (1H, m), 8.88
 (1H, s)

15 製造例 5 6

化合物 1 4 2

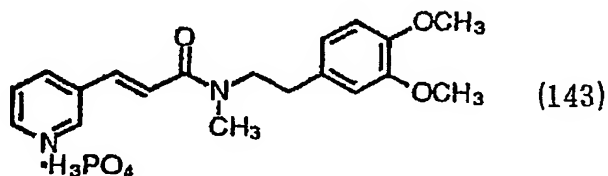


性状：mp 138℃（エーテル－メタノール）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.33-7.41
 5 (1H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m), 8.62-8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s)

製造例 5 7

化合物 1 4 3

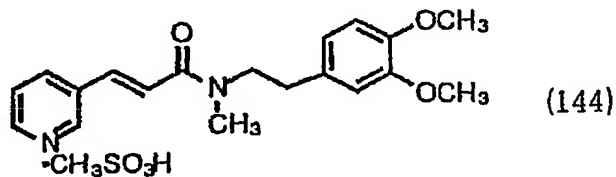


性状：mp 152℃（エーテル－メタノール）

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.71 (2
 H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.20-7.4
 0 (2H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

製造例 5 8

化合物 1 4 4



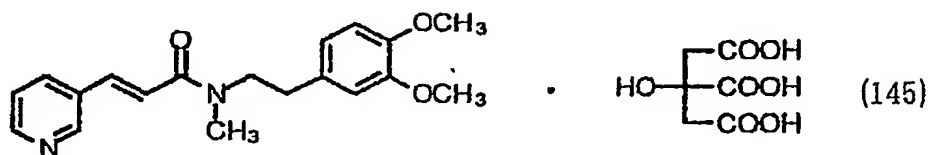
15

性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.44 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.66–3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71–6.84 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.58–7.66 (1H, m), 8.23–8.28 (1H, m), 8.60–8.63 (1H, m), 8.85 (1H, s)

5 製造例 5 9

化合物 1 4 5

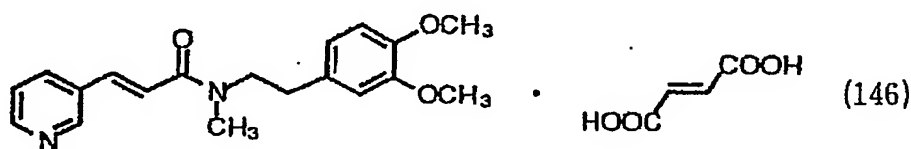


性状: mp $129.5\text{--}131.5^\circ\text{C}$ (アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.71–2.82 (6H, m), 2.99 (3H, s), 3.63–3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70–6.76 (1H, m), 6.79–6.84 (2H, m), 6.95–7.04 (1H, m), 7.29–7.40 (2H, m), 7.92–7.97 (1H, m), 8.48–8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

製造例 6 0

化合物 1 4 6

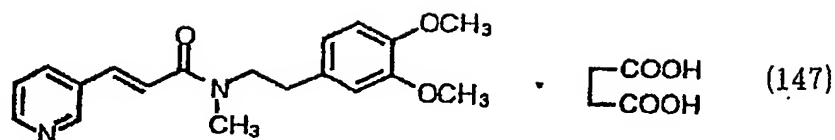


15 性状: mp $128.5\text{--}130^\circ\text{C}$ (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 6.63 (2H, s), 6.70–6.76 (1H, m), 6.80–6.85 (2H, m), 6.95–7.04 (1H, m), 7.29–7.39 (2H, m), 7.92–7.97 (1H, m), 8.48–8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

20 製造例 6 1

化合物 1 4 7



性状：mp 104-106℃ (アセトン)

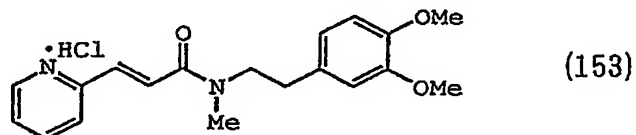
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.43 (4H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s),
 3.63-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.85 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m)
 5), 7.30-7.40 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.73 (1H, s)

製造例 6 2 及び 6 3

製造例 3 に準じた方法により化合物 1 5 3 及び化合物 1 5 4 を得た。

製造例 6 2

化合物 1 5 3



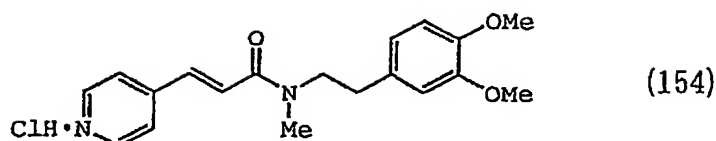
10

性状：mp 172-174℃ (メタノール-エーテル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 2.79 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66-3.
 72 (8H, m), 6.70-6.83 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.9
 4-8.02 (1H, m), 8.61-8.64 (1H, m)

15 製造例 6 3

化合物 1 5 4

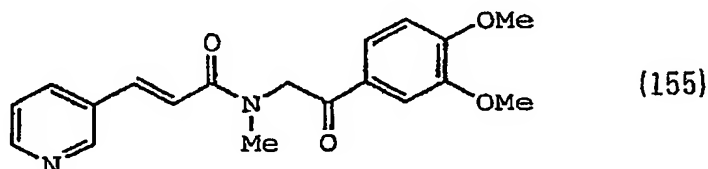


性状：mp 192-195°C (メタノール-エーテル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.01 (3H, s), 3.65-3.71 (8H, m), 6.69-6.80 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.70-8.73 (2H, m)

製造例 6 4

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 1 5 5) の合成



- 10 3',4'-ジメトキシアセトフェノン 14.65g (81mmol) にエーテル 250ml 及びクロロホルム 100ml を加え氷冷下撹拌した。クロロホルム 22ml に臭素 4.1ml を溶解し、反応混合物に1時間かけて滴下した。反応混合物を1時間室温で撹拌した後、反応混合物を水、飽和重曹水、水の順に洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：酢酸エチル=30：1) にて精製し、2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル) エタノン 14.90g (71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz)

- 20 イソプロパノール 200ml に 40%メチルアミン水溶液 133ml を加え氷冷下撹拌した。イソプロパノール 10ml 及びジクロロメタン 10ml に 2-ブロモ-1-(3,4-ジメト

キシフェニル) エタノン 8.47g (33mmol) を溶解し、反応混合物に1時間かけて滴下した。滴下終了後15分氷冷下で攪拌した。反応混合物の溶媒を室温で減圧留去し、析出した結晶を濾取して1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 6.36g (67%) を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄) δ: 2.81 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz), 7.64 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz)

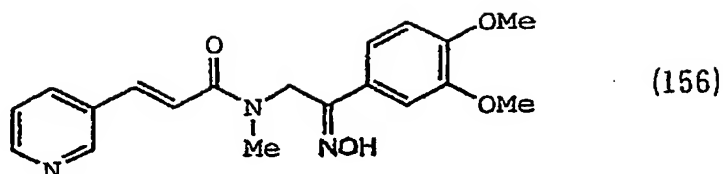
- トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.44g (9.65mmol) にジクロロメタン 50 ml 及びトリエチルアミン 2.69ml (19.30mmol) を順に加え10分間攪拌した。次に、
 10 ピバロイルクロリド 1.18ml (9.65mmol) を加え13分間攪拌した。1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 2.79g (9.65mmol) をジクロロメタン 4ml 及びトリエチルアミン 1.34ml (9.65mmol) に溶解後、反応混合物に添加し室温で30分攪拌した。反応混合物を水、飽和重曹水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル
 15 カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=10:1) にて精製し粗生成物を得た。粗生成物はジクロロメタン/メタノール/ヘキサンより再結晶して標題化合物 1.84g (5.41mmol, 56%) を得た。

性状: mp 193-194°C (ジクロロメタン/メタノール/ヘキサン)

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.95 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.97 (2H, br), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, br), 7.34 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.48 (1H, d, J=15Hz), 7.51 (1H, d, J=2Hz), 7.65 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.01 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.79 (1H, m)

製造例 6 5

- 25 (E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ) エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 1 5 6) の合成



(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリ
 ジル)-2-プロペン酸アミド 165mg (0.5mmol) に酢酸 3ml を加え、-20℃に放置し
 た。酢酸が凝固した後、氷水冷下 50% ヒドロキシルアミン水溶液 0.62ml (10mmo

5 l) を加えて同温で反応させた。室温に戻し更に 22 時間反応させた後、水 10ml 及び
 酢酸エチル 10ml を加えて酢酸エチル 10ml で 3 回抽出した。有機層を水 40ml、飽
 和

食塩水 40ml で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム 10g で乾燥した。乾燥剤を除去
 し、濾液を濃縮した。得られた乾固物をシリカゲル 20g を用いてカラムクロマト

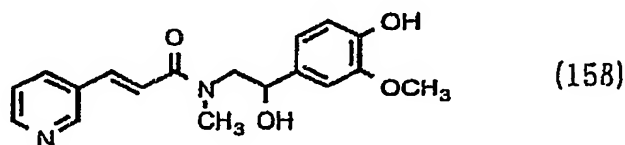
10 により精製した (溶離液; ジクロロメタン: メタノール=100 : 3.5)。精製後
 、酢酸エチル 5ml 及び n-ヘキサン 15ml から再結晶した。標題化合物が 91mg (収
 率 51%) 得られた。

性状: mp 172-173℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 11.2 (1H, brs), 8.78-8.88 (1H, d), 8.50-8.53
 15 (1H, dd, J₁=1.4 Hz, J₂=5.4Hz), 8.00-8.04 (1H, d, J=1.88Hz), 7.42-7.50 (1
 H, d), 7.33-7.40 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.18, 7.19 (1H, d, 4.4Hz),
 6.89-6.93 (1H, d), 4.82 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.91 (3H, s)

製造例 66

(E)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-
 20 3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 158) の合成



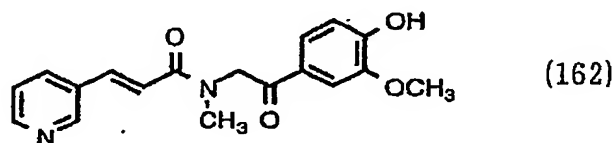
トランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 805mg 及びトリエチルアミン 0.83ml のジメチルホルムアミド 10ml 溶液にピパロイルクロリド 0.70ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、塩酸メタネフリン 1.26g 及びトリエチルアミン 1.66ml のジメチルホルムアミド 10ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に
 5 水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール= 50:1）で精製し、標題化合物 1.41g (80%) を得た。

性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ : 3.00 (3H, s), 3.47-3.70 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.6
 10 6-4.91 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, d, J=15.6Hz), 7.25-7.42 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=15.6Hz), 7.79-8.02 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.71 (1H, d, J=2.2Hz)

製造例 6 7

(E)-N-メチル-N-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-2-プロ
 15 ペン酸アミド（化合物 162）の合成



(E)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 656mg (2mmol) のジオキサン 12ml 溶液にアルゴン雰囲気下で、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ 468mg (2mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ去した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール= 50:1）で精製後、減圧乾燥し、標題化合物を 362mg (56%) 得た。

性状：アモルファス

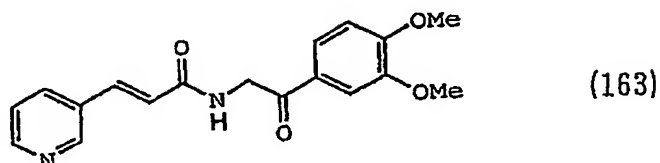
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 3.13 (3H, brs), 3.88 (3H, s), 4.97 (2H, brs), 6.87
 25 -6.99 (1H, m), 7.04-7.62 (5H, m), 7.93-8.17 (1H, m), 8.43-8.64 (1H, m), 8.70-8.9

5 (1H, m), 9.59 (1H, brs)

製造例 6 8

製造例 6 4 に準じた方法により化合物 1 6 3 を得た。

化合物 1 6 3



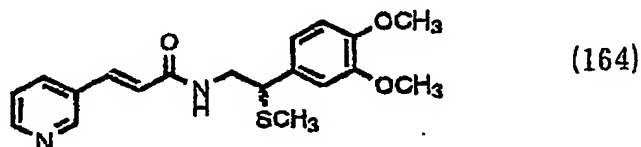
5

性状：固体

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.88 (2H, d, J=4.2Hz), 6.6
6 (1H, d, J=15.7Hz), 6.90 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34 (1H, dd
, J=7.9, 4.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=15.9Hz), 7.70 (1H
10 , d, J=2.0Hz), 7.83-7.85 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.78 (1H,
d, J=1.8Hz)

製造例 6 9

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチル]-3-(3-ピリジル)
)-2-プロペン酸アミド (化合物 1 6 4) の合成



15

メタンチオールナトリウム 0.62g (8.8mmol) のメタノール 20ml 溶液にトラン
ス-3,4-ジメトキシ-β-ニトロスチレン 1.42g (8mmol) を加え、室温で 5 分間
攪拌し、酢酸 0.46ml を加え、更に 5 分間攪拌した。メタノールを減圧下、半量ま
で濃縮した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を集めて水で洗浄し
20 、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で分離精製し、2-(3,4-ジメ

トキシフェニル)-2-(メチルチオ)ニトロエタン 1.24g (60%) 得た。

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)ニトロエタン 1.22g (4.8mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液をアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌中の水素化リチウムアルミニウム 0.47g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に滴下した。室温で 30 5 分間攪拌後、反応混合物に氷冷攪拌下、水 0.47ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.47g、水 1.14ml を順次滴下した。少量の炭酸カリウムを加え、数分間攪拌した後、無機塩類を濾別し、テトラヒドロフランで洗浄後、濾液を減圧下濃縮、乾燥し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチルアミン粗油状物を 0.98g 得た。

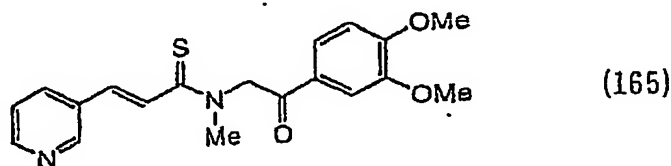
10 この 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチルアミン粗油状物 0.96g とトランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 0.63g (4.2mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に氷冷下、ジエチルリン酸シアニド 0.69ml、トリエチルアミン 1.17ml を順次加え、氷冷下 10 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム：エタノール=8:2:1）で精製し、標題化合物を 788mg (4 15 7%) 得た。

性状：アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (3H, s), 3.64-3.99 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s 20), 6.06-6.30 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.8Hz), 6.74-6.97 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=8.0, 4.8Hz), 7.61 (1H, d, J=15.8Hz), 7.70-7.86 (1H, m), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.69 (1H, d, J=2.0Hz)

製造例 70

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチル-3-(25 3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミド (化合物 165) の合成



製造例 64 で得られた化合物 390 mg にローソン試薬 300 mg 及び無水トルエン 20 ml を加え、アルゴン気流下還流した。4 時間後、酢酸エチル 30 ml 及び水 30 ml を加え、酢酸エチル相を分取し、水相から更に酢酸エチル 20 ml で 2 回抽出した。酢酸エチル相をあわせ、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝1000：15）にて精製し、標題化合物 61 mg（14%）を得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.53 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.63-7.82 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.49-8.67 (3H, m), 8.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

実施例 ホスホジエステラーゼ IV 阻害作用

U-937 細胞を起源としてホスホジエステラーゼ IV を単離した (Torphy, T. J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 1195-1205 (1992))。 [^3H] cAMP と cAMP ($1\ \mu\text{M}$) を基質／トレーサーとして用い、30 分間 30°C でインキュベートした。 [^3H] 5'-AMP を液体シンチレーションにて測定した。阻害活性は、被験物質無添加の対照群に対する被験物質の抑制率で表し、以下に示す式にて算出した。

阻害活性 (%) = $100 \times (\text{対照群値} - \text{被験物質添加群値}) / \text{対照群値}$

すべて実験は duplicate で実施した。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物番号	ホスホジエステラーゼIV 阻害活性 (10 μ M)
2	72
12	86
16	83
20	73
29	47
30	59
63	40
84	49
135	53
136	45
140	54
143	50
144	47
146	43
153	59
154	58
155	69

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

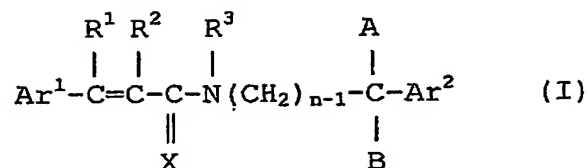
5

産業上の利用の可能性

本発明によれば、ピリジルアクリル酸アミド誘導体を有効成分とするホスホジエステラーゼ IV 阻害剤を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. 次式 (I) :



- 5 [式中、 Ar^1 は置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 は、少なくとも、 C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基を表し、 X は酸素原子又は硫黄原子を表し、
- 10 A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキソ基、チオキソ基、

次式： =N-Y

(式中、Yはジ (C_{1-6} -アルキル) アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

- 15 示される基又は

次式： $\text{-Z}^1\text{-M-Z}^2\text{-}$

(式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

- 20 示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1- C_{1-6} -アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1~3の整数を表す。]

示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

2. 前記式 (I) において、 Ar^1 が置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 が、少なくとも、 C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基及びアリールオキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換された置換フェニル基を表し、 R^1 が水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 が水素原子、メチル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 が水素原子又は置換されていてもよい C_{1-3} -アルキル基を表し、 X が酸素原子又は硫黄原子を表し、 A 及び B が、それぞれ水素原子を表すか、共同してオキシ基を表し、 n が、 A 及び B がそれぞれ水素原子を表す場合、1 又は 2 を表し、 A 及び B が共同してオキシ基を表す場合、2 を表す請求の範囲第 1 項記載のホスホジエステラーゼ

10 IV 阻害剤。

3. 前記式 (I) において、 Ar^2 が 1 ~ 3 個の C_{1-6} -アルコキシ基で置換された置換フェニル基を表し、 R^3 が C_{1-3} -アルキル基を表す請求の範囲第 2 項記載のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

4. 前記式 (I) において、 Ar^2 で表される置換フェニル基が、更に、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換された C_{1-6} -アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルキルチオ基、カルボキシ基、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び基- $O-CO-R^4$ (ここで、 R^4 は C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。) から選ばれる少なくとも 1 つ
15
20 で置換されたフェニル基である請求の範囲第 1 項記載のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

5. 気管支喘息、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、結膜炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節症、敗血症、潰瘍性大腸炎、躁鬱病、分裂症及びクローン病から選ばれるホスホジエステラーゼ IV が関与する疾患の予防・治療剤である請求の範囲第 1 項記載のホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。
25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/04227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04//C07D213/56, 213/57, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04//C07D213/56, 213/57, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/05109 A1 (TSUMURA & CO.), 04 February, 1999 (04.02.99), Full text & US 6313153 A	1-5
A	EP 882714 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 December, 1998 (09.12.98), Full text & WO 98/13348 A1 & US 5935977 A	1-5
A	WO 98/45268 A (PFIZER PROD INC.), 15 October, 1998 (15.10.98), Full text & JP 2000-510481 A & EP 0971894 A1	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 07 July, 2003 (07.07.03)		Date of mailing of the international search report 22 July, 2003 (22.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

PCT/JP03/04227

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04227

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04 // C07D213/56, 213/57, 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4406, 31/443, 31/44, 31/4402, 31/4409, A61P1/04, 11/06, 11/08, 17/00, 19/02, 25/18, 25/24, 27/02, 27/16, 29/00, 31/04, 37/08, 43/00, 17/04 // C07D213/56, 213/57, 213/59, 405/12, 213/61, 213/80, 213/65

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/05109 A1 (TSUMURA & CO.) 1999. 02. 04 全文献を参照。 & US 6313153 A	1-5
A	EP 882714 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1998. 12. 09 全文献を参照。 & WO 98/13348 A1 & US 5935977 A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 07. 03

国際調査報告の発送日

22.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/45268 A (PFIZER PROD INC) 1998. 10. 15 全文献を参照。 & JP 2000-510481 A & EP 0971894 A1	1-5
A	WO 93/04035 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 1993. 03. 04 全文献を参照。 & JP 6-510030 A & EP 0527458 A1	1-5